

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-515462

(P2002-515462A)

(43) 公表日 平成14年5月28日 (2002.5.28)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テロート* (参考)	
A 6 1 K	51/00	A 6 1 K	31/519	4 C 0 8 4
	31/519		49/00	C 4 C 0 8 5
	49/00	A 6 1 P	35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00	A 6 1 K	43/00	
			49/02	A
		審査請求	未請求	予備審査請求 有 (全 224 頁)
<hr/>				
(21) 出願番号	特願2000-549303 (P2000-549303)	(71) 出願人	ブラッコ インターナショナル ベスロー デン フェンノートシャップ オランダ国1077ゼットイクス・アムステ ルダム, ストラウインスキーラークン3051番	
(86) (22) 出願日	平成11年5月12日 (1999.5.12)	(72) 発明者	ポール・ダブリュー・ウェデキング アメリカ合衆国06834ニュージャージー州 ベニントン, ベニントンローレンスビ ル・ロード21番	
(85) 翻訳文提出日	平成12年11月16日 (2000.11.16)	(72) 発明者	ルース・イー・ウェイガー アメリカ合衆国20855メリーランド州ロッ クビル, モカシン・レイン7609番	
(86) 国際出願番号	P C T / I B 9 9 / 0 0 8 5 8	(74) 代理人	弁理士 青山 肇 (外1名)	
(87) 国際公開番号	W O 9 9 / 5 9 6 4 0			
(87) 国際公開日	平成11年11月25日 (1999.11.25)			
(31) 優先権主張番号	0 9 / 0 8 0 , 1 5 7			
(32) 優先日	平成10年5月16日 (1998.5.16)			
(33) 優先権主張国	米国 (U S)			
(81) 指定国	EP (A T, B E, C H, C Y, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E), A U, C A, J P, N O, N Z			

最終頁に続

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断および治療用途に用いるホレート誘導化金属錯体

(57) 【要約】

本発明は、診断または治療剤の膜内外輸送を増大する、錯体形状の診断および治療用組成物およびその使用方法を提供する。かかる錯体は、ホレートの α , γ , またはビス異性体のホレート受容体-結合錯体、配位子キレート化金属、および一例の化学療法剤を含有する。

【特許請求の範囲】

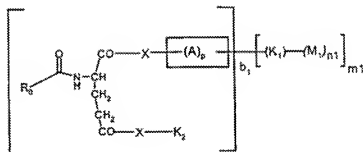
【請求項1】 ホレドー結合たんぱくを過大発現する組織または器官の視覚化、療法、化学療法または放射線療法のための診断、治療または放射線治療もしくは化学治療用組成物であって、

a) 1種以上のホレドー受容体結合残基からなるホレドー受容体結合配位子であって、上記ホレドー受容体結合残基の少なくとも1種が任意の結合基により、アルファカルボキシレートを経て、大環状または非大環状金属キレート化配位子基に接合しており、該金属キレート化配位子基は必要に応じて、診断のため像形成手段により体外で検出されるか、あるいは治療、化学治療もしくは放射線治療効果を付与する常磁性、超常磁性、放射性または非放射性金属にキレート化されているホレドー受容体結合配位子；および

b) 医薬的に許容しうる担体から成ることを特徴とする組成物。

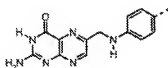
【請求項2】 ホレドー受容体結合配位子が、下記式ⅠⅠの構造を有する請求項1に記載の診断、治療または放射線治療用組成物。

【化1】

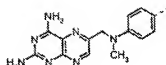


〔式中、R₆は式：

【化2】



または



のホレドー受容体結合残基またはその医薬的に許容しうる塩；

各Xは独立して、—O—、—S—、—NH—、または—NR_i—；

n₁は0または1；

b₁は1～3；

m₁は1～81；

各K_iは独立して、

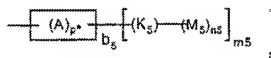
a) 必要に応じて常磁性、超常磁性、放射性または非放射性金属M_iにキレート化されている大環状または非大環状金属キレート化配位子基、または

b) 化学治療薬；

K_iはH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルキル、CON(R_i)₂、グルタメート、ポリグルタメートまたはK₂；

K₂は

【化3】



K₅は

a) 必要に応じて常磁性、超常磁性、放射性または非放射性金属M₅にキレート化されている大環状または非大環状金属キレート化配位子基、または

b) 化学治療薬；

n₅は0または1；

b₅は1～3；

m₅は1～81；

—(A)_p—および—(A)_p—はそれぞれ独立して、直鎖または分枝鎖からなる任意の結合基で、成分“A”は同一もしくは異なって、—CH₂—、—CHRR₃—、—CR₂RR₃—、—CH=CH—、—CH=CR₆—、>CR₂—CR₃<、—C≡C—、—CR₉≡CR₁₀—、—C≡C—、—シクロアルキリデン—、—シクロアルケニル—、—アリールイデン—、—ヘテロシクロ—、カルボニル(—CO—)、—O—、—S—、—NH—、—HC=N—、—CR₁₁=N—、—NR₁₂—、—CS—、

【化4】



の群から選ばれ、および

p および p^{*} は独立して 0～24、または

—X—〔(A)〕 p—および—X—〔(A) p〕^{*}—はそれぞれ独立して、—Q—基、

ここで、—Q—は—〔C (R^{*}) (R^{**})〕 s₁—〔C (L) (R₂₁)〕 s₂—
—〔C (R₂₂) (R₂₃)〕 s₃—X3—Y—X4—；

各 s₁、s₂、s₃ および s₄ は独立して、0～2；

各 X3、X4、X5 および X6 は独立して、単結合、—O—、—S—、または
—N (R₂₄) —；

Y は単結合、—C (R₂₅) (R₂₆) —、または Y1；

Y1 は—C (=X5)—X6—W—；

W は単結合、—アルキリデン—、—シクロアルキリデン—、—アリーリデン—、
—アルケニリデン—、または—アルキニリデン—（これらの基の炭素原子は置
換または非置換されてよい）；

L は H、R₂₇、—C (O) OR₂₈、—P (O) (OR₂₉) OH、—P (O) (OR₂₉) OR₃₁、
—P (O) (OR₂₉) R₃₀、—P (O) (OH) R₃₁、—C (O) N (R₃₂) (R₃₃)、または—C (O) NH (R₃₄)；

各 R^{*} および R^{**} は独立して、単結合、H、アルキル、アルコキシ、シクロアル
キル、ヒドロキシアルキル、アリールまたはヘテロシクロ（これらの基はそれ
ぞれ必要に応じて置換されてよい）；

各 R₃～R₆、R₇、R₈、R₉～R₁₃ および R₁₄～R₁₈ は独立して、H、アルキ
ル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル
、アリールまたはヘテロシクロ（これらの基はそれぞれ必要に応じて置換されて
よい）；

各 R₁、R₂、R₅、R₃₅～R₄₂、R₄₄ および R₄₆～R₅₀ は独立して、H、アルキ
ル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、窒素または酸素含有5または6員

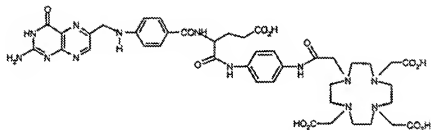
複素環

である]

【請求項3】 式I Iの化合物の K_1 が必要に応じて常磁性、超常磁性、放射性または非放射性金属 M_1 にキレート化されている大環状または非大環状金属—キレート化配位子で、 K_2 が K_1 以外である、核医学または磁気共鳴像形成用途に用いる請求項2に記載の組成物。

【請求項4】 ホレート—受容体結合配位子が式：

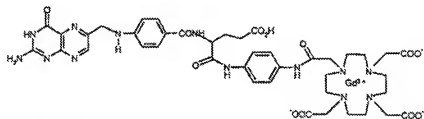
【化5】



の構造を有する請求項2に記載の診断、治療または放射線治療用組成物。

【請求項5】 ホレート—受容体結合配位子が式：

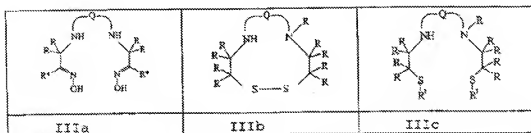
【化6】



の構造を有する請求項2に記載の診断、治療または放射線治療用組成物。

【請求項6】 ホレート—受容体結合配位子が式：

【化7】



の金属キレート化配位子基またはその医薬的に許容しうる塩；

ここで、

Q は $-(C(RR))_{m1}-Y^1-(C(RR))_{m2}-(Y^2-(C(RR))_{m3})_n$ -基；

Y^1 および Y^2 は独立して、 $-CH_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-Se-$ ；

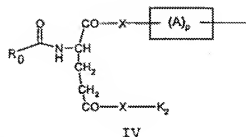
n は0または1； $m1$ 、 $m2$ および $m3$ は独立して0～4から選ばれる整数、但し、 $m1$ と $m2$ の合計が0より大；

全ての R および R^* 基は独立して、 $-R^*$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-OR^*$ 、 $-COOR^*$ 、 $-CON(R^*)_2$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-アルキル-COOR^*$ 、 $-アルキル-C(O)-N(R^*)_2$ 、 $-アルキル-N(R^*)_2$ 、 $-C(O)-OR^*$ 、 $-C(O)-N(R^*)_2$ 、 $-アリーール-N(R^*)_2$ 、アシル、アシルオキシ、ヘテロシクロ、ヒドロキシアシル、 $-SO_2-R^*$ 、 $-アルキル-SO_2-R^*$ 、または $-R^*$ (R^* は式IVのホレート-受容体結合残基)；または

2つの R 基、または R 基と R^* 基はそれらが結合する1個以上の原子と共に合して、非置換または上記 R 基または R^* 基の1つ以上で置換されてよい飽和または不飽和のスピロまたは縮合した炭素環式環（たとえば縮合1，2-フェニル）または複素環式環を形成、

但し、 R 基を有する炭素原子は1個以上のヘテロ原子に直接結合せず、および1～3つの R または R^* は、式：

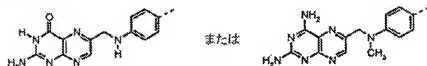
【化10】



のホレート—受容体結合基—R³であるかまたは—R³を含有し；

R₆は式：

【化11】



のホレート—受容体結合残基；

各Xは独立して、—O—、—S—、—NH—または—N(R₂)—；

K₂は—H、—アルキル、—アルケニル、—アルキニル、—アルコキシ、—アリール、—アルキル、—CON(R₂)₂、—グルタメート、または—ポリグルタメート；

—(A)_p—は直鎖または分枝鎖からなる任意の結合基で、成分“A”は同一もしくは異なって、—CH₂—、—CHR₃—、—CR₄R₅—、—CH=CH—、—CH=CR₆—、>CR₇—CR₈<、>C=C<、—CR₉=CR₁₀—、—C≡C—、—シクロアルキリデン—、—シクロアルケニル—、—アリーリデン—、—ヘテロシクロ—、カルボニル(—CO—)、—O—、—S—、—NH—、—HC=N—、—CR₁₁=N—、—NR₁₂—、—CS—、

【化12】



の群から選ばれ、および

pおよびp^{*}は独立して、0~24；

R¹は水素、チオール保護基、または上記の—R³基；

R_7 は独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アールまたはアリールアルキル；

$R_8 \sim R_{12}$ は独立して水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシまたはアリール；

R および $R_9 \sim R_{12}$ は独立して、水素、アルキルまたはアリールである請求項2に記載の組成物。

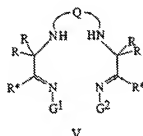
【請求項9】 b_1 が1～3；

m_1 が1；

K_2 が K_3 以外；および

K_1 が式：

【化13】



の金属キレート化配位子基またはその塩；

ここで、

Q は $-(C(RR))_{m_1}-(Y^1)_n-(C(RR))_{m_2}-(Y^2)-(C(RR))_{m_3}$ 基；

Y^1 および Y^2 はそれぞれ独立して、 $-CH_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-Se-$ ；

n および n_1 はそれぞれ独立して0または1； m_1 、 m_2 および m_3 は独立して、0または1～4の整数、但し、 m_1 と m_2 が共に0の場合は除き、 $m_1 + m_2 + n + n_1$ が6以下、およびR基を有する炭素原子は1個以上のヘテロ原子に直接結合せず；

各Rおよび R' 基は独立して、 R^1 、 $-アルコキシ$ 、 $-ヒドロキシ$ 、 $-ハロゲン$ （特にフルオロ）、 $-ハロアルキル$ 、 $-OR^1$ 、 $-C(O)-R^1$ 、 $-C(O)-N(R^1)_2$ 、 $-N(R^1)_2$ 、 $-N(R^1)-COR^1$ 、 $-アルキル-C(O)-O$

R^1 、 $\text{—アルキル—C(O)—N(R}^1\text{)}_2$ 、 $\text{—アルキル—N(R}^1\text{)}_2$ 、 $\text{—アルキル—N(R}^1\text{)—COR}^1$ 、 —アリール—C(O)—OR^1 、 $\text{—アリール—C(O)—N(R}^1\text{)}_2$ 、 $\text{アリール—N(R}^1\text{)}_2$ 、 $\text{—アリール—N(R}^1\text{)—COR}^1$ 、 —ニトリル 、 —アシル 、 —アシルオキシ 、 —ヘテロシクロ 、 —ヒドロキシアルキル 、 アルコキシアルキル 、 ヒドロキシアリール 、 アリールアルキル 、 $\text{—SO}_2\text{—R}^1$ 、 $\text{—アルキル—SO}_2\text{—R}^1$ 、または —R^3 (—R^3 は式IVのホレート受容体結合残基)；または

2つのR基、またはR基と R^* 基は、それらが結合する1個以上の原子と共に合して、非置換または上記の1つ以上のRまたは R^* 基で置換されてよい飽和または不飽和のスピロまたは縮合した炭素環式環(たとえば縮合1, 2-フェニル)または複素環式環を形成；

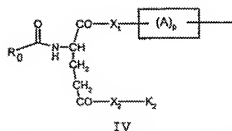
各 R^1 は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリール；および

各 G^1 および G^2 は独立して、 —OH または $\text{—(NR}^2\text{)}_2$ 、

但し、 G^1 または G^2 の少なくとも一方は $\text{—(NR}^2\text{)}_2$ (各 R^2 は独立して水素、アルキル、アリール、アシルまたは —R^3)；

1～3つのR、 R^* または R^2 は、式：

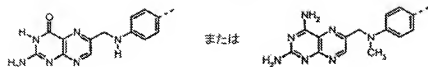
【化14】



のホレート受容体結合基 —R^3 であるかまたは —R^3 を含有し；

R_0 は式：

【化15】



のホレートー受容体結合残基；

各Xは独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ または $-N(R_2)-$ ；

K_2 は $-H$ 、 $-アルキル$ 、 $-アルケニル$ 、 $-アルキニル$ 、 $-アルコキシ$ 、 $-アリール$ 、 $-アルキル$ 、 $-CON(R_2)_2$ 、 $-グルタメート$ 、または $-ポリグルタメート$ (R_2 は独立して水素、アルキルまたはアリール)；

Aは請求項1に記載の結合基；およびpは0~24

である請求項2に記載の組成物。

【請求項10】 b1が1；

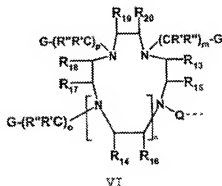
m1が1；

K_2 が $-K_3$ 以外；

$-X-[(A)_p]-$ が完全な形で、以下に示す $-Q-$ 基；

K_1 が式：

【化16】



の大環状配位子基またはその医薬的に許容しうる塩；

ここで、

nは0または1；

各m、oおよびpは独立して、1または2；